Ueber die Wirkung einiger Kakteenalkal... auf des ...

Affanasia Mogilewa





Aus dem Institut für medicinische Chemie und Pharmakologie der Universität Bern.

Ueber die Wirkung einiger Kakteenalkaloide auf das Froschherz.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medicinischen Fakultät in Bern

vorgelegt von

Affanasia Mogilewa

aus Kiew.

Leipzig,
Druck von J. B. Hirschfeld
1903.





Aus dem Institut für medicinische Chemie und Pharmakologie der Universität Bern.

Ueber die Wirkung einiger Kakteenalkaloide auf das Froschherz.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medicinischen Fakultät in Bern

vorgelegt von

Affanasia Mogilewa

aus Kiew.

Leipzig,

Druck von J. B. Hirschfeld

1903.

Von der medicinischen Fakultät zum Druck genehmigt auf Antrag von Herrn Professor Heffter.

Bern, den 3. Dezember 1902.

Prof. Th. Langhans,
Dekan.

Die Familie der Kakteen hat im letzten Jahrzehnt die Aufmerksamkeit der Chemiker und Pharmakologen dadurch in besonderem Grade auf sich gezogen, dass in einigen ihrer Mitglieder die Gegenwart von physiologisch stark wirksamen Alkaloiden nachgewiesen wurde.

Nachdem Lewin[1]) zuerst auf das Vorkommen eines stark giftigen Alkaloids in Anhalonium Lewini hingewiesen hatte, hat Heffter[2]) aus verschiedenen Anhaloniumarten eine Reihe von Alkaloiden isolirt, und ausserdem gezeigt, dass sie in der Familie der Kakteen ausserordentlich verbreitet sind.

Neuerdings ist es schliesslich Heyl[3]) gelungen, in zwei weiteren Kakteen Alkaloide aufzufinden, die nach Heffter's Untersuchungen sich als pharmakologisch wirksam erwiesen haben.

Von besonderem Interesse unter den alkaloidhaltigen Kakteen ist Anhalonium Lewini Hennings (Echinocactus Lewinii Schumann), als Handelsdroge als Mescal-Button bezeichnet. Sie zeichnet sich vor allen obigen Arten aus durch ihren grossen Reichthum an Alkaloiden. Heffter entdeckte darin Mezcalin, Anhalonidin und Lopho-

---

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. XXIV. S. 401. 1888.

2) Ebenda. XXXIV. S. 64. 1894; XL. S. 385. 1898. — Berichte der Dtsch. chem. Gesellsch. XXVII. 2975. 1894; XXIX. 216. 1896; XXXI. 1193. 1898; XXXIV. 3004. 1901.

3) Archiv d. Pharmacie. CCXXXIX. 451. 1901.

phorin, Lewin[1]) das Anhalonin, Kauder[2]) Anhalamin und Pellotin, welch letzteres Heffter bereits früher aus Anhalonium Williamsi erhalten hatte, so dass also diese Droge nicht weniger als sechs verschiedene Alkaloide enthält. Ferner nimmt sie dadurch eine besondere Stellung unter den übrigen Kakteen ein, dass sie von den Indianerstämmen Nordmexikos und des Südens der Union seit Jahrhunderten bei religiösen Ceremonien zu Berauschungszwecken verwendet wird. Die von den Indianern ihr zugeschriebenen wunderbaren Wirkungen sind durch eine Reihe wissenschaftlicher Beobachtungen bestätigt worden, aus denen hervorgeht, dass eigenthümliche, rasch wechselnde Farbenvisionen von seltener Schönheit und Mannigfaltigkeit nach dem Genuss auftreten. Wie Heffter gezeigt hat, ist es ausschliesslich das Mezcalin, das diese bisher ohne Gleichen dastehenden Visionen verursacht. Die physiologische Wirkung der Mezcalalkaloide erstreckt sich, wie die Untersuchungen von Lewin, Heffter und Dixon[3]) gelehrt haben, hauptsächlich auf das Centralnervensystem. Jedoch üben sie auch eine Wirkung auf das Herz aus, und es schien von Interesse zu sein, die Art und Stärke ihrer Wirkung auf das Froschherz zu vergleichen, um so mehr, da diese Stoffe allem Anscheine nach bezüglich ihrer chemischen Constitution zu einander in naher Beziehung stehen. Ich bin daher gern der Aufforderung des Herrn Prof. Dr. Heffter gefolgt und habe diese Untersuchung übernommen, wobei nicht blos die sechs in Anhalonium Lewini aufgefundenen Alkaloide, sondern auch noch die in Pilocereus sargentianus und Cereus pecten aborigenum vorkommenden Pflanzenbasen berücksichtigt wurden. Die in den Versuchen benutzten Alkaloide kamen in Form der Chlorhydrate zur Verwendung und waren mit Ausnahme des Pilocereins und Pectenins, die von Herrn Dr. Heyl herstammten, sämmtlich von Herrn Prof. Dr. Heffter selbst dargestellt worden.

Mit jedem Alkaloid sind zwei Reihen von Versuchen angestellt worden: a) am Frosch mit blossgelegtem Herzen; b) am isolirten Herzen mittels des bekannten Williams'schen Froschherzapparates. Ich benutzte einen von der Firma Greiner in München hergestellten Apparat mit eingeschliffenen Glasventilen[4]). Als Nährflüssigkeit diente die bekannte Albanese'sche isotonische und isoviscöse

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. XXXIV. S. 374. 1894.

2) Archiv d. Pharmacie. CCXXXVII. S. 190. 1899.

3) Journ. of Physiol. XXV. S. 69. 1899.

4) Perles, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. XXVI. S. 95. 1889.

Gummilösung[1]), in die während des ganzen Versuches ein langsamer Sauerstoffstrom eingeleitet wurde. Das ganze Herz wurde in der gewöhnlichen Art nach Unterbindung aller Gefässe herauspräparirt und mit einer durch den Bulbus aortae in die Kammer geschobenen Kantüle am Apparat befestigt. Die Contractionen wurden nur in wenigen Versuchen registrirt, meistens an der Volumröhre hinsichtlich der Frequenz und des Pulsvolumens beobachtet. Bei allen Versuchen arbeitete das Herz erst ungefähr eine halbe Stunde lang mit der Gummilösung allein. Wenn in dieser Frist keine Störungen in der Herzarbeit auftraten, wurde es mit Gummilösung, in der eine abgewogene Menge des Giftes aufgelöst worden war, durchströmt. Nach dieser allgemeinen Bemerkung gehe ich zur Schilderung der Versuche über.

A. Mezcalin.

Unter den Alkaloiden, die in Anhalonium Lewini gefunden worden sind, kommt das Mezcalin in reichlichster Menge vor. Die Mescal-Buttons enthalten davon gegen 1 Proc. Die Formel des Mezcalins ist $C_{11}H_{17}O_3N$. Wie Heffter gezeigt hat, enthält es einen Pyrogallolkern und ist eine secundäre Base mit einer Methylgruppe am Stickstoff. Ihm kommt folgende Constitution zu:

$$C_6H_2 \begin{cases} CH_2NH(CH_3) & (1) \\ OCH_3 & (3) \\ OCH_3 & (4) \\ OCH_3 & (5) \end{cases}$$

Die Wirkung des Mezcalins auf das Froschherz wird in den Arbeiten Heffter's nur kurz erwähnt. In der II. Abhandlung über Pellote (Archiv f. exp. Path. XL. 1898) wird gesagt, dass beim durch Mezcalin gelähmten und respirationslosen Frosch das Herz langsam aber regelmässig und kräftig weiter arbeitete. Ueber die Wirkung auf das Herz des Warmblüters wird nichts angegeben, dagegen geht aus den Versuchen dieses Autors hervor, dass beim Menschen Dosen von 0,02—0,08 Mezcalinchlorhydrat Pulsverlangsamung bewirken. Nach 0,1 g fiel Pulsfrequenz von 82 innerhalb 3 Stunden auf 64, um dann wieder zu steigen. Nach 0,15 g verminderte sich die Pulszahl von 78 in 1 Stunde 15 Min. auf 66 Schläge.

Später hat Dixon[2]) die physiologische Wirkung einiger Mezcal-

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. XXXII. S. 297. 1893.

2) The physiological action of the alkaloids derived from Anhalonium Lewini. Journ. of Physiol. XXV. 69. 1869.

Alkaloide studirt und dabei der Beeinflussung des Herzens und der Circulation besondere Aufmerksamkeit zugewendet. Es ist aus seinen Angaben nicht ersichtlich, ob er die Alkaloide als freie Basen oder in Salzform angewendet hat. Ferner wird in den Versuchsprotokollen bisweilen gar nicht angeführt, welches der Alkaloide zur Anwendung gelangte, so z. B. in Versuch II, wo es heisst: „3 or 4 drops of 1 Proc. solution of alkaloid in normal saline dropped on heart."

Nach Dixon's Beobachtungen sollen Anhalonin und Anhalonidin in ihrer physiologischen Wirkung identisch sein. Die physiologische Wirkung des Mezcalins sei von der des Anhalonins fast nicht zu unterscheiden. Lophophorin wirke etwa zweimal stärker als Anhalonin. Ferner wird angegeben (Exp. I), dass bereits 3 mg Anhalonin für einen Frosch in 6 Stunden tödtlich seien. Alle diese Angaben stehen mit den Versuchergebnissen von Lewin und Heffter in einem solchen Widerspruch, dass die Annahme gerechtfertigt erscheint, Dixon habe keine reinen Substanzen, sondern Gemenge von Alkaloiden zu seinen Versuchen verwendet. Aus den Versuchen Heffter's geht hervor, dass Mezcalin weder beim Frosch noch beim Warmblüter Erregungszustände hervorruft, dass ferner Lophophorin zehnmal stärker als Anhalonin und dieses viermal stärker als Anhalonidin wirkt.

Dixon hat die Wirkung der Mezcal-Alkaloide auf das Froschherz in der Weise festgestellt, dass entweder eine Alkaloidlösung direct auf das freigelegte Herz applicirt wurde oder nach der Methode von Brodie das Alkaloid in Ringer'scher Lösung gelöst durch das Herz strömte. Bei der ersteren Methode wurde sehr bald nach der Application eine binnen kurzer Zeit sich einstellende Verlangsamung der Pulsfrequenz wahrgenommen. Schliesslich stand das Herz still. Bei den Perfusionsversuchen (mit Alkaloidlösungen von 1 : 1000 in Ringer'scher Flüssigkeit) wird die Herzthätigkeit sofort verlangsamt und nach einigen Minuten steht das Herz in Diastole still. Vagusreizung ist ohne Einfluss. Mechanische Reizung des Herzens bewirkt einige Contractionen. Atropin bleibt ohne Wirkung auf das vergiftete Herz. Am mit Nicotin vergifteten Herzen tritt die Verlangsamung ebenfalls ein. Es scheint demnach, als ob eine directe Wirkung auf die Herzmusculatur stattfände.

Beim Warmblüter verursachen nach Dixon die Mezcal-Alkaloide eine nur wenige Minuten dauernde Verlangsamung des Herzens. Der Blutdruck wird für einige Stunden erniedrigt und steigt dann auf die normale Höhe. Bei grösseren Dosen bleibt der Blutdruck länger

niedrig und steigt dann höher als normal. Auch beim Menschen fand Dixon eine Herabsetzung der Pulszahl von 70 nach Einnahme von 0,05 Lophophorin auf 55.

In einem anderen Versuch fiel nach Einnahme von 0,25 Alkaloid (welches, wird nicht angegeben) der Puls von 73 auf 55.

Eigene Versuche.

Aus den am freigelegten Herzen angestellten Versuchen ist zu ersehen, dass bereits die Injection von 5 mg eine verlangsamende Wirkung auf die Frequenz der Herzschläge zeigt.

Bei höheren Dosen, 10—30 mg, bei denen die Athmung sistirt wird, ist die Wirkung auf das Herz keine stärkere. Die Zahl der Schläge wird ungefähr auf die Hälfte vermindert. Von verschiedenen Versuchen sei folgendes Protokoll als Beispiel mitgetheilt.

Versuch I (31. Januar 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in Min.	Bemerkungen
11,25	40	—
11,35	39	Injection 0,03 Mezcalinchlorhydrat.
11,40	35	—
11,45	28	—
11,50	26	—
11,55	22	Athmung oberflächlich.
12,00	19	—
12,05	18	—
12,15	20	Keine Athmung.
12,20	18	—
12,25	19	—
5,50	17	—

Ausser der aus diesen Aufzeichnungen ersichtlichen Verlangsamung der Schläge ist nichts Besonderes wahrzunehmen. Die Contractionen des Ventrikels und der Vorhöfe bleiben kräftig und regelmässig und zeigen keine besonderen Erscheinungen.

Da Atropin auf das durch Mezcalin verlangsamte Herz ohne Wirkung bleibt, so kann eine Betheiligung der Hemmungsvorrichtungen am Zustandekommen des Vergiftungsbildes ausgeschlossen werden.

Bei den Versuchen an Williams' Apparat ergab sich, dass eine Lösung von 0,001 Proc. auf die Herzthätigkeit ohne Einfluss ist.

Eine Menge von 0,002 Proc. Mezcalin setzte die Frequenz sehr rasch um die Hälfte herab, ohne das Pulsvolumen zu beeinflussen. Durchspülung mit Nährlösung führt sehr rasch zu völliger Erholung.

Bei einem Gehalt von 0,01 Proc. Mezcalin ist das Bild ganz das gleiche: rasch eintretende Verlangsamung der Pulszahl auf die Hälfte ohne Aenderung des Volumens. Auch hier tritt bei Durchleitung von giftfreier Gummikochsalzlösung völlige Erholung ein.

Versuch II (17. Juni 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Pulsvol. [1]	Bemerkungen
4,20	26	1,9	Durchströmung mit Gummikochsalzlösung.
4,45	26	2,0	Durchströmung mit Mezcalinchlorhydrat.
4,50	12	2,2	0,01 : 100 ccm Gummikochsalzlösg.
4,55	12	1,9	—
5,00	11	2,0	—
5,05	12	1,9	—
5,10	12	1,9	Durchströmung mit Gummilösung.
5,15	22	1,5	—
5,20	22	1,5	—
5,25	20	1,4	—
5,30	26	1,5	—

Diese Versuche zeigen, dass das Mezcalin eine geringe Wirkung auf das Froschherz besitzt, die sich ausschliesslich in einer Herabsetzung der Frequenz erkennen lässt. Die Concentration des Giftes spielt dabei keine Rolle, da auch das Fünffache der kleinsten wirksamen Dosis keine anderen Folgen hat. Eine Schädigung des Herzmuskels tritt nicht ein. Auch nach ca. einstündiger Wirkung des Giftes nahm das Froschherz nach Durchfliessen der Normalgummilösung seine frühere Frequenz wieder auf.

B. Anhalonidin.

Dieses Alkaloid ist in den Mescal-Buttons zu 0,2 Proc. enthalten. Nach Heffter's Untersuchungen kommt dem Anhalonidin die Formel $(CH_3O)_2(HO)C_{10}H_7 > NH$ zu. Es ist also eine secundäre Base.

Ueber die Wirkung auf das Herz sagt Heffter, dass es beim Menschen in Dosen von 0,1—0,25 den Puls nicht beeinflusst.

Eigene Versuche.

Am Frosch mit freigelegtem Herzen kann man bereits nach Injection von 3 mg Anhalonidinchlorhydrat eine allmählich zunehmende Verlangsamung der Herzthätigkeit beobachten. Dabei sind die Contractionen sehr kräftig und regelmässig.

1) Pulsvolumen gemessen in Centimeter an der Verschiebung der Flüssigkeitssäule in der Volumröhre.

Bei grösseren Dosen (0,01—0,025) bemerkt man ausser der in 5—10 Minuten eintretenden bedeutenden Verlängerung der Herzpause zunächst eine Zunahme der Systole. Der Ventrikel wird vollkommen weiss. Nach kurzer Zeit erstreckt sich aber diese starke systolische Contraction nur auf die Spitze oder auf Spitze und eine Ecke der Herzbasis, so dass der nicht betheiligte Theil des Herzens gleichsam abgeschnürt in einiger Erschlaffung verharrt und seine gewöhnliche Rosafärbung behält. Der Rhythmus der Contractionen der Vorhöfe und des Ventrikels wird nicht geändert, auch kommt es niemals zu völligem Stillstand.

Von mehreren Versuchen sei nur der folgende angeführt.

Versuch III (17. Juni 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Bemerkungen
3,05	34	—
3,25	32	0,015 Anhalonidin. hydrochl. in den l. Oberschenkel.
3,30	22	—
3,35	18	Bei der Systole contrahirt sich Spitze und rechte Ecke der Herzbasis stark.
3,40	15	Reflectorische Athmung.
3,45	13	—
4,05	10	—
4,15	9	—
4,48	8	—
5,25	8	—
5,40	9	—

Atropin ist nicht im Stande, die Wirkung des Anhalonidins auf das Froschherz hintanzuhalten.

Die Versuche am Williams'schen Apparat zeigen, dass 0,001 Proc. Anhalonidinchlorhydrat die Frequenz des Herzens herabsetzt und auch die eben geschilderten Erscheinungen bei der Systole des Ventrikels vorübergehend hervorruft. Das Pulsvolumen wird dabei nicht beeinflusst.

Versuch IV (3. Juli 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Pulsvolumen	Bemerkungen
10,55	27	5,2	Durchströmung mit 2 Proc. Gummikochsalzlösung.
11,20	27	5,0	Durchströmung mit Anhalonidin. hydrochl. 0,001 : 100 Gummilösung.
11,25	23	4,5	—
11,30	18	5,5	3 Min. lang ungleichmässige Systole des Ventrikels.
11,40	18	5,2	—

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Puls-volumen	Bemerkungen
11,45	16	5,2	—
11,50	16	5,5	Durchströmung mit Gummilösung.
11,55	25	5,0	—
12,00	26	5,0	—
12,10	27	5,0	—

Auch grössere Dosen bringen ausser der noch ausgeprägteren Verlängerung der Herzpause keine anderen Wirkungen hervor. Namentlich bleibt das Pulsvolumen ganz unverändert und der Rhythmus ganz regelmässig.

Die Aenderung der Frequenz durch 0,01 proc. Lösung wird auch durch beifolgende Curve veranschaulicht.

Normal

Nach 3 Minuten.

Curve 1.
Durchströmung mit 0,01 proc. Anhalonidinlösung.

Durch Zuleitung giftfreier Gummikochsalzlösung gelang es in allen Versuchen, das Herz wieder zu seiner früheren Thätigkeit zurückzuführen. Die Anhalonidinwirkung auf das Herz ist, wie aus dem Angeführten ersichtlich ist, eine geringe, wenn auch etwas stärker, als die des Mescalins. Im Wesentlichen scheint es sich in beiden Fällen um eine schwache Narkose der automatischen motorischen Herzganglien zu handeln. Beim Anhalonidin kommt, wie die eigenthümliche Veränderung der Systole vermuthen lässt, vielleicht noch eine Beeinflussung des Herzmuskels selbst in Frage.

C. Anhalonin.

In den Mescal-Buttons ist Anhalonin etwa zu 0,2 Proc. enthalten. Es ist eine secundäre Base von der Formel $CH_3OC_{11}H_{11}O_2>NH$.

Lewin[1]) sah in einem Versuch nach Injection von 0,02 Anhaloninchlorhydrat nur eine geringe Pulsverlangsamung auftreten und meint, dass das Herz durch Anhalonin nicht beeinflusst wird. Nach Dixon[2]) bewirkt das Alkaloid

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. XXXIV. 374. 1894.
2) A. a. O.

bei Durchspülung des Herzens Verlangsamung und diastolischen Stillstand.

Meine Versuche am Frosch mit freigelegtem Herzen ergaben, dass erst 6 mg eine geringe Verlangsamung der Herzthätigkeit herbeiführen. Das Herz arbeitet dabei kräftig und regelmässig.

Bei höheren Dosen (0,01—0,02) ist die Verlangsamung etwas mehr ausgeprägt, ohne sonst wahrnehmbare Veränderungen der Herzthätigkeit zu bewirken.

Versuch V (19. Februar 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Bemerkungen
4,30	30	—
4,35	30	Injection 0,018 Anhaloninchlorid.
4,40	24	Gesteigerte Reflexe.
4,45	23	—
4,50	18	Athmung steht still.
5,10	19	Tetanus. Contractionen des Herzens kräftig.
5,20	22	—
5,25	23	—

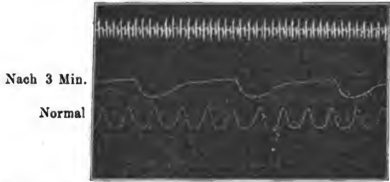
Wie die Versuche zeigen, besitzt das Anhalonin anscheinend nur eine sehr unbedeutende Wirkung auf das Herz, die schon von Lewin festgestellt wurde. Sie äussert sich in einer verhältnissmässig geringen Herabsetzung der Frequenz, die durch Atropin nicht hintangehalten oder aufgehoben wird.

Ganz anders gestalten sich indessen unsere Vorstellungen von der Anhaloninwirkung, wenn wir sie am isolirten Froschherzen studiren.

Schon 0,1 mg auf 100 cm Kochsalzgummilösung, also 0,0001 Proc. Anhalonin bewirken eine geringe Verlangsamung der Herzcontractionen, ohne das Pulsvolumen zu beeinflussen. Sehr deutlich ist die Wirkung bei einem Gehalt von 0,0005 Proc. Man beobachtet ein rasches Sinken der Frequenz, verbunden mit gleichzeitiger starker Verminderung des Pulsvolumens (30 auf 12). Die Herzaction wird unregelmässig.

Die stark verlangsamende Wirkung einer 0,01 proc. Lösung wird durch die Curve 2 dargestellt.

Mit dem Anhaloninzusatz bis 0,025 ansteigend, bemerkt man sehr lange dauernde Pausen zwischen den einzelnen Pulsen, sodass in der Minute das Herz sich nur 1—2 mal contrahirt. Während der Pausen kann durch mechanischen Reiz eine Contraction ausgelöst werden.



Wirkung der Durchströmung mit Anhalonin, 0,01 Proc. nach 3 Minuten.
Curve 2.

Versuch VI (4. Nov. 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Puls-volumen	Bemerkungen
9,40	22	3,5	Durchströmung mit 2 Proc. Gummikochsalzlösung.
10,30	22	3,5	Durchstr. m. 0,02 Anhaloninchl. zu 100 ccm Gummi-[lösung.
10,35	2	0,8	—
10,40	2	2,2	—
10,45	2	0,5	—
10,50	2	2,0	—
10,55	2	2,5	—
11,03	1	2,0	—
11,10	2	2,5	—
11,20	2	2,0	—
11,35	2	1,5	Durchströmung mit Gummilösung.
11,45	6	1,2	—
12,05	12	3,0	—
12,20	12	3,5	—

Hieraus ergiebt sich, das das Anhalonin von einer Concentration von 0,001 Proc. bis zu 0,02 Proc. eine immer steigende depressive Wirkung auf das Herz ausübt. Lässt man nach der Anwendung des Anhalonins die Normalgummilösung durchströmen, so gewinnt das Herz seine frühere Thätigkeit wieder. Nur in Versuchen mit Concentration von 0,02 Proc. und mehr wird die Anfangsfrequenz nicht wieder hergestellt.

Die narkotische Wirkung des Anhalonins auf die motorischen Herzganglien, die diese Versuche zeigen, steht in auffallendem Gegensatz zu der wesentlich erregenden Wirkung, die das Alkaloid auf andere nervöse Apparate ausübt.

D. Lophophorin.

In den Mescal-Buttons findet sich Lophophorin zu 0,25 Proc. Seine Zusammensetzung wird ausgedrückt durch die Formel $(CH_3O)C_{12}H_{14}O_2N$

Auf das Froschherz hat das Lophophorin nach Heffter keinen Einfluss, jedoch setzte beim Menschen eine Dosis von 0,02 die Pulsfrequenz von 78 auf 70 Schläge hinunter. Diese Angabe wird von Dixon bestätigt, der nach Lophophorin den Puls von 70 auf 55 fallen sah.

Kleine Dosen (2—5 mg), die bereits sehr starke Reflexsteigerungen hervorbringen, haben nach meinen Versuchen in Uebereinstimmung mit Heffter's Angaben keine Wirkung auf das Froschherz.

Wählt man höhere Dosen, so sieht man eine nicht sehr bedeutende Verminderung der Zahl der Herzcontractionen eintreten. Das Herz schlägt dabei längere Zeit kräftig und regelmässig fort. Als Beispiel diene der folgende Versuch.

Versuch VII (25. August 1902).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Bemerkungen
9,50	54	—
10,00	55	Injection Lophophorinchlorhydr. 0,010.
10,05	52	Tetanus.
10,07	42	Tetanus.
10,12	41	—
10,18	27	—
10,20	—	Lähmung. Athmung reflectorisch.
10,24	34	—
11,42	34	—

Bei den Durchströmungsversuchen am Apparat von Williams erwies sich das Lophophorin ebenfalls nur wenig wirksam. Bei einer Concentration von 0,0005 Proc. tritt noch keine deutliche Wirkung ein. Deutlich wird sie bei Durchleiten einer Lösung von 0,001 Proc. Sie nimmt aber bei stärkeren Concentrationen (0,01) nicht zu.

Es mag genügen, einen einzigen Versuch hier anzuführen, aus dem ersichtlich ist, wie das Lophophorin nur die Pulsfrequenz etwas vermindert, ohne das Pulsvolumen zu beeinflussen, und wie beim Durchleiten von Normalgummilösung rasch Erholung eintritt.

Versuch VIII (24. Juni 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Puls-volumen	Bemerkungen
3,20	27	4,0	Durchströmung mit 2 proc. Gummikochsalzlösung.
3,45	27	4,2	Durchströmung mit Lophophorinchlorhydrat, 0,001 : 100 ccm Gummilösung.

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Puls-volumen	Bemerkungen
3,55	26	3,5	—
4,15	21	4,0	—
4,25	18	4,0	—
4,40	14	4,0	—
4,55	14	4,0	Durchströmung mittelst Gummilösung.
5,05	23	3,8	—
5,40	23	3,0	—

Wie aus dem Angeführten ersichtlich ist, übt das im Uebrigen sehr stark wirkende Lophophorin auf das Froschherz nur eine unbedeutende Wirkung aus.

E. Anhalamin.

Das Anhalamin ist erst vor wenigen Jahren in den Mescal-Buttons von Kauder entdeckt und dann von Heffter näher untersucht worden. Es ist etwa zu 0,1 Proc. in der Droge enthalten. Es ist eine secundäre Base und besitzt die Formel $C_9H_7(OCH_3)_2(OH) < NH$. Vielleicht ist es mit dem Pellotin chemisch verwandt, dessen Formel sich nur um C_2H_4 von derjenigen des Anhalamins unterscheidet. Was seine Wirkung auf Frösche anlangt, so verhält es sich dem Pellotin insofern ähnlich, als in Dosen von 0,01—0,03 nach länger dauernder Narkose ein mehrere Tage dauernder Zustand erhöhter Reflexerregbarkeit erzeugt wird. Durch Reize können tetanische Anfälle hervorgerufen werden.[1])

Die Versuche am Frosch mit freigelegtem Herzen ergaben, dass nach Injection von Dosen von 5 mg Anhalaminchlorhydrat ansteigend ausser einer mit der Giftmenge zunehmenden Verminderung der Frequenz keine Wirkung wahrzunehmen ist.

Als Beispiel diene folgender Versuch:

Versuch IX (2. Febr. 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Bemerkungen
10,15	38	—
10,20	38	Injection 0,015 Anhalaminchlorhydr.
10,25	33	—
10,30	24	—
10,35	21	Athmung oberflächlich und langsam.
10,40	20	—
10,45	18	Krämpfe.
11,00	16	—
11,10	16	—
11,30	17	Krämpfe.

1) Mündliche Mittheilung des Herrn Prof. Heffter.

Atropin ist auf die Wirkung des Anhalamins ohne Einfluss.

Bei den Versuchen mit isolirten Froschherzen ergab sich, dass Concentrationen von 0,005 Proc. des Alkaloids ohne Einfluss auf Frequenz und Pulsvolumen sind.

Werden grössere Mengen (0,015—0,025 Proc.) zugeführt, so tritt eine geringe Verlangsamung auf, die bei höheren Dosen von einer Abnahme des Pulsvolumens begleitet ist.

Versuch X (6. November 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Puls-volumen	Bemerkungen
2,50	22	3,8	Durchströmung mit 2 proc. Gummikochsalzlösung.
3,35	24	3,5	Durchströmung mit Anhalaminchlorhydr.
3,40	16	4,5	0,025 : 100 ccm Gummilösung.
3,42	15	4,5	—
3,55	14	3,5	—
4,05	17	2,0	—
4,15	16	1,5	—
4,17	12	2,0	—
4,25	16	2,0	Durchströmung mit Gummilösung.
4,30	16	2,5	—
4,55	20	3,0	—

Wie man sieht, lässt sich die Wirkung des Anhalamins auf das Froschherz hinsichtlich Qualität und Intensität etwa mit der des Mezcalins vergleichen. Das Durchleiten von Normalgummilösung hob in allen Fällen die Wirkung rasch auf.

F. Pellotin.

Das Pellotin ist zuerst in der Kaktee Anhalonium Williamsi aufgefunden worden. Wie neuerdings Kauder gezeigt und Heffter bestätigt hat, kann man auch aus den trockenen Mescal-Buttons Pellotin in der Menge von ungefähr 0,2 Proc. darstellen. Es hat die Formel $(CH_3O)_2OHC_{10}H_9{>}NCH_3$.

Bezüglich der Wirkung des Pellotins auf das Froschherz liegt bereits eine Angabe von Heffter vor, der zufolge nach Injection von 0,02 g nur eine geringe Verminderung der Frequenz auftritt, Atropin hat auf diese Verlangsamung keinen Einfluss. Beim Kaninchen zeigt sich ebenso wie beim gesunden Menschen sehr bald eine rasch wieder schwindende Pulsverlangsamung. So ging in einem Versuch am Menschen nach 0,06 Pellotin innerhalb 1½ Stunde der Puls von 88 auf 68 Schläge in der Minute hinunter.

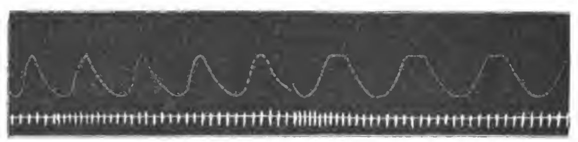
Auch an kranken Menschen, die Pellotin als Hypnoticum be-

kamen, ist diese Pulsverlangsamung als, wenn auch inconstante, Nebenwirkung beobachtet worden [1]).

Da bereits Versuche am Froschherzen in situ mitgetheilt worden sind, so kann ich auf die Aufführung meiner Versuchsprotokolle verzichten und will nur bemerken, dass bereits nach Injection von 5 mg Pellotinchlorhydrat die Frequenzverminderung deutlich wahrnehmbar ist und bei 10 mg auf die Hälfte zurückgeht. Grössere Dosen, z. B. 30 mg bringen keine stärkere Wirkung hervor.

Bei den Durchströmungsversuchen ergab sich, dass bei einem Gehalt von 0,007 Pellotinchlorhydrat zu 100 ccm Gummikochsalzlösung eine deutliche Wirkung noch nicht wahrzunehmen ist.

Bei 0,01 Proc. Concentration macht sich bereits in wenigen Minuten eine Verlangsamung des Pulses bemerklich, die dann constant bleibt. Volumen und Rhythmus werden nicht geändert.



Wirkung einer 0,01 proc. Pellotinlösung.
Curve 3.

Nach Anwendung einer 0,05—0,02 proc. Lösung ist das Bild das gleiche, nur kommt noch eine Vermehrung des Pulsvolumens hinzu.

Versuch XI (17. Juni 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Pulsvolumen	Bemerkungen
10,40	36	1,4	Durchström. mittelst 2proc. Gummikochsalzlösg.
11,00	36	1,6	Durchström. mittelst Pellotinchlorhydrat. 0,02 : 100 ccm Gummilösung.
11,03	16	3,0	—
11,10	13	3,1	—
11,15	11	3,2	—
11,35	12	3,2	—
11,40	12	3,1	Durchströmung mittelst Gummilösung.
11,45	30	2,8	—
11,55	32	2,8	—

1) Jolly, Ueber die schlafmachende Wirkung des Pellotinum muriaticum. Therap. Monatshefte. 1896. — Guillarmod, La Pellotine chez les aliénés. Thèse de Lausanne. 1897. (Aus der psychiatrischen Klinik in Lausanne.)

Die Durchleitung von Normalgummilösung stellt die anfängliche Frequenz rasch wieder her. Es ergiebt sich aus diesen Versuchen, dass die Wirkung des Pellotins auf das Froschherz in qualitativer und quantitativer Hinsicht mit der des Anhalamins gewisse Aehnlichkeiten besitzt. Eine Abweichung findet nur insofern statt, als bei grösseren Dosen dieses Verminderung des Pulsvolumens, jenes Vergrösserung bewirkt.

II. Pectenin.

Dieses Alkaloid hat Heyl[1]) in einer in Mexiko und im Süden von Nieder-Californien wachsenden Cereusart entdeckt, die den Namen Cereus pecten aboriginum *Engelmann* führt.

In den Trieben dieser Cereusart ist ungefähr 0,65 Proc. des Alkaloids Pectenin enthalten, das bisher in krystallinischer Form nicht bekannt ist, aber ein in schönen Krystallen sich ausscheidendes Chlorhydrat liefert. Die Zusammensetzung ist noch nicht festgestellt worden.

Ueber die pharmakologische Wirkung des Pectenins liegt eine kurze Mittheilung von Heffter[2]) vor, der zu Folge 2—3 mg bei Fröschen erhöhte Reflexerregbarkeit und tetanische Krämpfe bewirken. Dieser Zustand kann mehrere Tage andauern, während bei höheren Dosen der Erregungszustand rasch von einer Lähmung abgelöst wird. Auch bei Warmblütern erzeugt das Alkaloid heftige tetanische Krämpfe. Es schliesst sich demnach in seiner Wirkung eng an das Anhalonin und das Lophophorin an.

Die Einwirkung des Pectenins auf das Herz variirt nur wenig mit der Menge des angewandten Giftes. Zunächst tritt keine oder nur eine sehr unbedeutende Verlangsamung der Herzthätigkeit ein. Während der tetanischen Anfälle, die sich in wenigen Minuten einstellen, sieht man in der Regel, dass die Entleerung bei der Systole unvollkommen ist, es kommt zu arhythmischen Contractionen und peristaltischen Bewegungen, sowie wechselnden diastolischen und systolischen Stillständen. In den Krampfpausen und nach Ablauf der tetanischen Erscheinungen arbeitet das Herz in der Regel kräftig und rhythmisch weiter, eine Herabsetzung der Frequenz macht sich nicht bemerklich.

Als Beleg möge folgender Versuch dienen.

---

1) A. a. O.

2) Archiv der Pharmacie. CCXXXIX. S. 462. 1901.

Versuch XII (14. Febr. 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Bemerkungen
5,45	30	—
5,56	30	Injection 0,014 Pecteninchlorhydrat.
5,58	30	Diastole ist sehr gross, Systole ist klein.
6,02	30	Tetanus. Diastolischer Herzstillstand mit peristaltisch. Wellen. Systolischer Stillstand. Vorhöfe arbeiten ganz regelmässig.
6,04	—	Systolischer Stillstand, 5 Minuten dauernd.
6,12	25	Systole ist sehr kräftig.
6,15	26	Das Herz arbeitet regelmässig. Respiration steht still.
6,20	28	Der Frosch ist gelähmt.

Die geschilderten eigenthümlichen Erscheinungen, die ich im Uebrigen nur an Winterfröschen beobachten konnte, während bei Sommerfröschen sich die Wirkung auf eine mehr oder weniger deutliche Verminderung der Herzschläge beschränkt, haben weder etwas mit einer Vaguswirkung noch mit einer Wirkung des Pectenins auf das Herz selbst zu thun. Atropin vermag diese Störungen der Herzthätigkeit nicht aufzuhalten. Dagegen bleiben sie am curarisirten Frosch aus, wie folgender Versuch erkennen lässt, bei dem nur Verminderung der Frequenz, aber keine Aenderung des Rhythmus zu erkennen ist.

Versuch XIII (14. Februar 1901).

Frosch erhält 0,1 mg Curarin in den Lymphsack. Nach eingetretener völliger Lähmung wird das Herz freigelegt.

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Bemerkungen
2,50	40	—
3,00	40	Injection 0,005 Pecteninchlorhydrat.
3,10	36	—
3,20	30	—
3,30	26	—
3,50	23	—
4,30	22	—

Hieraus ergiebt sich, dass die Arhythmie und die Stillstände des Herzens wie beim Strychnin[1]) dadurch zu Stande kommen, dass in Folge der tetanischen Krämpfe das Blut sich im Herzen staut und dieses dadurch in seiner Thätigkeit gestört wird.

Dementsprechend konnte vorausgesehen werden, dass bei den Versuchen am Williams'schen Apparat derartige Erscheinungen wie

1) Vergl. Schmiedeberg, Grundriss der Pharmakologie. 1902. S. 99.

Arhythmie und Stillstände nicht zu beobachten sein würden. Diese Erwartung hat sich bei zahlreichen Versuchen bestätigt.

Eine 0,005 proc. Lösung von Pectenin bewirkt am Herzen nur eine ganz geringe Verlangsamung ohne Aenderung des Pulsvolumens.

Höhere Concentrationen des Giftes (0,01—0,25 Proc.) zeigen die Verlangsamung entsprechend deutlicher und bewirken, wie folgender Versuch zeigt, eine Abnahme des Pulsvolumens.

Versuch XIV (7. November 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Puls-volumen	Bemerkungen
3,20	18	2,5	Durchströmung mit 2proc. Gummikochsalzlösg.
4,10	20	2,5	Durchströmung mit 0,025 Pecteninchlorhydrat zu 100 ccm Gummilösung.
4,15	12	2,0	—
4,20	10	1,5	—
4,35	10	1,5	—
4,45	5	1,2	—
4,55	6	1,5	—
5,10	8	1,5	—
5,20	8	1,5	Durchströmung mit Gummilösung.
5,30	22	2,5	—

Die Wirkung des Pectenins auf das Froschherz ist, wie aus den mitgetheilten Beobachtungen hervorgeht, sehr ähnlich derjenigen gewisser Mezcal-Alkaloide und zwar schliesst es sich in qualitativer Beziehung dem Anhalonin an, nur dass es wesentlich weniger wirksam ist.

III. Pilocereïn.

Dieses Alkaloid ist von Heyl in einer Menge von über 5 Proc. aus dem in Nieder-Californien vorkommenden Kaktus Pilocereus sargentianus *Orcut* dargestellt worden. Die freie Base konnte bisher noch nicht krystallinisch erhalten werden. Auch das zu meinen Versuchen verwendete Chlorhydrat stellt ein amorphes, weisses Pulver dar, das sich in Wasser sehr leicht löst. Das Pilocereïn hat die Formel $C_{30}H_{44}N_2O_4$. Auch über die Wirkung dieser Base hat Heffter (bei Heyl a. a. O.) einige vorläufige Versuche angestellt, denen zu Folge sie bei Fröschen eine rasch eintretende, centrale Lähmung bewirkt und ferner eine schädigende Wirkung auf das Herz ausübt. Diese besteht darin, dass der Ventrikel, ohne dass eine Aenderung der Frequenz eintritt, allmählich sich immer weniger contrahirt und schliesslich die Systole ganz klein wird oder diastolischer Stillstand eintritt. Warmblüter sterben unter den Erscheinungen des plötzlichen Herzstillstandes.

Aus meinen eigenen Beobachtungen geht hervor, dass die von Heffter beschriebenen Wirkungen bereits durch Gaben von 1—2 mg Pilocerëin hervorgerufen werden. Das Herz dehnt sich allmählich aus, es erweitert sich in der Diastole stärker als vorher, während es in der Systole sich immer weniger zusammenzieht, sodass schliesslich nur noch eine geringe Bewegung des prall gefüllten Herzens die Systole andeutet. Die Frequenz ist nicht geändert.

Bei der Verwendung grösserer Dosen (0,005—0,01) ist das Bild wenig anders. Die geschilderten Wirkungen treten sehr schnell auf, es erfolgt eine geringe Herabsetzung der Pulszahl. Die sehr geringen systolischen Bewegungen hören schliesslich ganz auf und der stark dilatirte Ventrikel bleibt in Diastole stehen. Die prall gefüllten Vorhöfe haben ihre Bewegungen entweder schon früher eingestellt oder pulsiren noch eine kurze Zeit fort. Als Beleg für das Mitgetheilte folgt das nachstehende Protokoll.

Versuch XV (19. Juli 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Bemerkungen
3,39	68	—
3,57	70	—
3,58	—	Injection von 0,01 Pilocerëinchlorhydrat.
4,01	72	—
4,08	70	Ventrikel in der Diastole stark gedehnt. Systole sehr unvollkommen. Vorhöfe arbeiten kräftig.
4,11	68	Systolische Bewegung immer schwächer. Bulbus Aortae sehr wenig gefullt.
4,17	66	—
4,26	60	Vorhöfe prall gefüllt, pulsiren schwach.
4,40	58	Systole kaum wahrnehmbar. Ventrikel sehr stark dilatirt.
4,59	54	—
5,20	—	Ventrikel in Diastole stillstehend. Vorhöfe machen noch ganz schwache Contractionen.

Mechanische und elektrische Reize sind auf das stillstehende Herz vollständig wirkungslos. Durch vorherige Injection von Atropin wird an dem auftretenden Vergiftungsbild nichts geändert.

Am isolirten Herzen bewirken Lösungen von 0,003 Proc. nur eine geringe Verlangsamung ohne Veränderung des Volumens. Diese macht sich bei Concentrationen von 0,005—0,01 Proc. bereits nach 5 Minuten bemerkbar neben der Herabsetzung der Pulsfrequenz. Die ausserdem eintretende Erschlaffung des Herzens giebt sich zu erkennen durch das beständige Vorrücken der Meniscus in der Volumröhre. Auffallend sind ferner Unregelmässigkeiten der Frequenz, die wie auch das Pulsvolumen beständig sprungweise wechselt. Folgendes Beispiel mag das Gesagte erläutern.

Versuch XV (13. Juni 1901).

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Puls-volumen	Bemerkungen
3,00	24	2,8	Durchströmung mit 2 proc. Gummikochsalzlösung.
3,20	24	3,3	Durchström. mit Pilocereïnchlorhydr. 0,01 : 100 ccm [Gummilösung.
3,22	18	1,5	—
3,24	16	0,9	—
3,28	13	0,4	—
3,30	16	0,3	—
3,32	7	1,4	—
3,37	11	2,0	—
3,40	3	2,2	—
3,45	6	1,8	Durchströmung mittelst Gummilösung.
3,50	4	2,0	—
3,55	3	1,9	—
4,20	18	2,2	—
4,40	18	3,0	—

Beim Durchleiten von Normalgummilösung trat bisweilen, wie im obigen Versuch, eine theilweise Erholung ein. In anderen Versuchen dagegen hob sich nur die Frequenz wieder, während das Pulsvolumen ganz klein blieb, oder die Durchleitung giftfreier Gummikochsalzlösung hatte überhaupt keinen Erfolg. Ein Fall von ungenügender Erholung wird durch folgende Curve mit 0,01 Proc. Pilocereïnlösung wiedergegeben.

Wir haben, nach diesen Versuchen zu schliessen, in dem Pilocereïn ein Alkaloid vor uns, dessen auffallendste Wirkung neben der Verminderung der Frequenz in einer bedeutenden Erschlaffung des Herzens beruht, und das wir deswegen als ein Gift zu betrachten haben, das die Elasticität des Herzmuskels beeinträchtigt.

Ein Analogon zu dieser Wirkung des Pilocereïns finden wir in der Wirkung der China-Alkaloide auf das Froschherz, die uns die schönen Untersuchungen Santesson's [1]) kennen gelehrt haben.

Auch diese Basen vermindern die Pulsfrequenz nicht selten sprungweise und bringen das Herz zu starker Dilatation. Vergiftung des Herzens mit Atropin hebt die Wirkung ebensowenig auf, als die des Pilocereïns.

Wenn ich zum Schluss das Ergebniss dieser Versuche zusammenfasse, so ergiebt sich Folgendes:

Sämmtliche Alkaloide der Mescal-Buttons wirken auf das Froschherz qualitativ nach gleicher Richtung. Sie bewirken alle

1) Dieses Archiv. XXXII. 321. 1893.

Normal.

0,01 Proc. Pilocereïn nach 10 Minuten.

Erholung nach 50 Minuten.

Curve 4.

eine Herabsetzung der Schlagzahl des Herzens, ohne den Rhythmus der Contractionen zu beeinflussen. Atropin ist bei sämmtlichen mit diesen Alkaloiden angestellten Versuchen ohne Wirkung geblieben. Wahrscheinlich handelt es sich bei allen um eine mässig lähmende Wirkung auf die motorischen Herzganglien, eine sogenannte Herznarkose, wie sie auch beim Morphin beobachtet werden kann. Nur beim Anhalonidin scheint, wie die eigenthümliche Veränderung der Herzcontraction zeigt, daneben noch eine geringe Beeinflussung der Herzmusculatur stattzufinden. In quantitativer Hinsicht zeigen dagegen die Alkaloide nicht unwesentliche Unterschiede, wie sich aus den Versuchen am Williams-Apparat ergiebt. Am schwächsten ausgesprochen ist die Herzwirkung bei Pellotin und Anhalamin, dann folgen Mezcalin, Lophophorin und Anhalonidin. Anhalonin schliesslich entfaltet eine schon bei sehr geringen Concentrationen beginnende und sich mit den Dosen steigernde depressive Herzwirkung, während bei den vorhergenannten Alkaloiden die Steigerung der Concentration keine wesentliche Steigerung der Wirkung mit sich führt.

Das Pectenin schliesst sich nach der Art der Herzwirkung den Mescal-Alkaloiden eng an, wie das auch hinsichtlich der Allgemeinwirkung der Fall ist. Es wirkt etwa so stark, wie das Mezcalin.

Ganz abweichend gestaltet sich die Wirkung des Pilocereïns, in dem wir ein Gift vor uns haben, das die Elasticität des Herzmuskels stark beeinträchtigt und das in seiner Wirkung auf das Herz grosse Aehnlichkeit mit den China-Alkaloiden darbietet.

